

## Avaliação do desempenho do teste de rastreio de alergia alimentar FP5® (DPC-Amerlab)

Susana Marinho<sup>1</sup>, Mário Morais Almeida<sup>1</sup>, Virgínia Loureiro<sup>2</sup>, Vitória Matos<sup>2</sup>, Ângela Gaspar<sup>1</sup>, Rita Murta<sup>3</sup>, José Rosado Pinto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia e

<sup>2</sup>Secção de Imunologia, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de D. Estefânia, Lisboa;

<sup>3</sup>Diagnostic Products Corporation - Amerlab, Lisboa

### RESUMO

**Introdução:** A utilização dos testes de rastreio para detecção de IgE específica sérica para diversos alérgenos tem sido discutida, sendo invariavelmente aceite a sua utilidade no que diz respeito aos aeroalérgenos, não tendo sido ainda suficientemente estabelecida a eficiência dos testes correspondentes destinados à detecção de alérgenos alimentares, como acontece com o FP5® da *Diagnostic Products Corporation* (contendo mistura de clara de ovo, leite, bacalhau, trigo, soja e amendoim). **Objectivo:** Avaliar o desempenho do teste FP5®, determinando a sua sensibilidade, especificidade e comparação com os métodos de detecção das correspondentes IgE específicas isoladas. **Material e métodos:** Foi incluída uma amostra aleatória de 54 soros de crianças com alergia alimentar e com determinações de IgE específica positivas para um ou mais dos alimentos testados pelo FP5® - grupo de estudo; foi seleccionado um grupo controlo de 27 amostras de sangue de crianças sem alergia alimentar e em que a determinação de IgE específica para todos os alimentos incluídos no painel em estudo foi negativa. Em ambos os grupos foi efectuada determinação da concentração de IgE específica sérica (kU/l) para FP5®, F1 (clara de ovo), F2 (leite), F3 (bacalhau), F4 (trigo), F13 (soja) e F14 (amendoim), pelo método de quimioluminescência Immulite®2000. O valor de *cut-off* considerado foi de 0,35 kU/l. **Resultados:** Foram testados 81 soros encontrando-se os seguintes parâmetros do teste: sensibilidade=88,9%, especificidade=100%, valor predictivo positivo=100%, valor predictivo negativo=81,8%, eficiência=92,6%. Considerando cada uma das IgE específicas do painel, verificou-se que em todos os soros com determinações positivas para F3, F4, F13 e F14, o FP5® foi também positivo; no caso dos alérgenos F1 e F2, observaram-se 3 resultados discrepantes para cada (falsos-negativos). Correlacionando os resultados do FP5® (quantitativos) e o somatório das correspondentes IgE específicas, obtivemos um coeficiente de 0.99,  $p < 0.001$ . **Conclusões:** De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que o teste de rastreio estudado apresenta boa sensibilidade e eficiência, e

excelente especificidade. De salientar ainda que se trata de um teste que envolve significativa rentabilização de recursos económicos, quando comparado com a determinação das correspondentes IgE específicas isoladas. Concluímos tratar-se de um método cuja utilidade poderá ser considerada na abordagem inicial do doente com suspeita de alergia alimentar IgE mediada, no âmbito dos cuidados de saúde primários.

**Palavras-chave:** alergia alimentar; diagnóstico, FP5-Immulite®2000; criança; validação.

## ABSTRACT

*Background: The utilization of screening tests for the detection of specific IgE to several allergens has been discussed, and their usefulness is invariably accepted regarding inhalant allergens. When considering food allergens, however, the efficiency of the corresponding screening tests hasn't been well established so far. It is the case of FP5®, from Diagnostic Products Corporation (containing a mixture of egg white, milk, cod fish, wheat, soy and peanut). Objective: To evaluate the performance of the FP5® test, determining its sensitivity, specificity and comparing it with the methods of detection of each of the corresponding specific IgE. Material and methods: We included a random sample of 54 sera of children with food allergy and with positive specific IgE determinations for one or more of the foods tested with FP5® - study group; we also selected a control group of 27 serum samples of children without food allergy in whom the determination of specific IgE for all of the foods included in the test was negative. The concentration of serum specific IgE (kU/l) to FP5®, F1 (egg white), F2 (milk), F3 (cod fish), F4 (wheat), F13 (soy), and F14 (peanut) was determined in both groups using the chemoluminescence Immulite®2000 method. The cut-off value considered was 0.35 kU/l. Results: We tested 81 sera and the following test parameters were found: sensitivity=88.9%, specificity=100%, positive predictive value=100%, negative predictive value=81.8%, efficiency=92.6%. Considering each of the specific IgE included in the screening test, we verified that in all sera with positive determinations to F3, F4, F13 and F14, the FP5® result was also positive; when analysing allergens F1 and F2 we observed 3 false-negative results for each. Correlating FP5® quantitative results and the sum of the corresponding individual specific IgE, we obtained a coefficient of 0.99,  $p<0.001$ . Discussion: In light of the results obtained, we conclude that the screening test evaluated has good sensitivity and efficiency, and an excellent specificity. It is important to stress that this is a test involving significant cost-effectiveness when compared to the determination of each of the corresponding specific IgE. We conclude that this is a method whose usefulness might be considered in the initial approach of a patient with suspicion of IgE-mediated food allergy, namely in the primary care setting.*

**Key-words:** food allergy; diagnosis; FP5-Immulite®2000; children; validation.

## INTRODUÇÃO

Os testes cutâneos por *prick* ou por picada constituem o método diagnóstico de eleição no estudo da sensibilização alérgica, inclusive em idade pediátrica, pela facilidade de execução, rapidez de obtenção de resultados, segurança, baixo

custo e elevada sensibilidade, na dependência da execução e interpretação por especialistas em patologia alérgica.<sup>(1,2,3)</sup>

No estudo da alergia alimentar, os testes cutâneos devem ser realizados com os alérgenos identificados como suspeitos pela história clínica, variando a frequência destes com a população

estudada; no nosso país em idade pediátrica, o leite e o ovo são os mais prevalentes, seguidos do peixe, trigo e amendoim.<sup>4</sup> Estes testes apresentam um excelente valor predictivo negativo, mas baixo valor predictivo positivo, pelo que exceptuando os casos em que haja uma íntima associação entre a ingestão do alimento e o aparecimento das queixas ou uma reacção anafiláctica grave, a positividade dos testes cutâneos apenas serve para seleccionar os alimentos com os quais deverão ser efectuadas provas de provocação.<sup>5</sup>

A identificação do alergénio suspeito, para além de poder ser efectuada pelos testes cutâneos, pode também ser efectuada por métodos *in vitro*, que permitem determinar as concentrações de IgE específica para um determinado alergénio. O primeiro método desenvolvido para o doseamento de IgE específica foi o RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*®). Desde então, os métodos têm-se desenvolvido progressivamente de modo a obterem-se testes cada vez mais sensíveis e específicos. Actualmente, temos disponíveis dois métodos de determinação de IgE específica, igualmente eficazes: UniCAP® da *Pharmacia Diagnostics* (fase sólida) e Immulite®2000 da *Diagnostic Products Corporation* (alergénios líquidos).<sup>6</sup> No entanto os doseamentos de IgE específica individualizados não são um bom método de rastreio, relacionando-se com custos muito elevados, devendo estar reservados para avaliações diferenciadas, tendo em conta a história clínica e o resultado dos testes cutâneos.

Para obviar os custos referidos, têm sido desenvolvidos testes de rastreio, constituídos por misturas de vários alergénios definidos pelos fabricantes, existindo painéis para os alergénios inaláveis (exs. AlaTOP® e Phadiatop®), ou painéis para alergénios alimentares, dos quais os mais utilizados na criança são o Fx5® da *Pharmacia Diagnostics* e o correspondente FP5® da *Diagnostic Products Corporation*,<sup>6</sup> tendo na sua composição leite, clara do ovo, trigo, peixe (bacalhau),

amendoim e soja. Consideram-se estes testes bons métodos de rastreio, podendo ser utilizados em consultas não especializadas,<sup>7,8</sup> fornecendo uma informação global, qualitativa, em termos de resultado positivo/negativo. Existem no entanto poucos estudos clínico-laboratoriais que validem a sua utilização em quadros de alergia alimentar,<sup>(9)</sup> não tendo sido ainda estabelecida e definida totalmente a eficiência e interesse clínico do teste destinado à detecção de alergénios alimentares - FP5®.

## OBJECTIVO

Foi nosso objectivo avaliar o desempenho do teste FP5®, determinando a sua sensibilidade, especificidade, valores predictivos e eficiência, correlacionando com a detecção isolada das correspondentes IgE específicas, numa amostra de crianças com alergia alimentar comprovada e num grupo controlo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi testada uma amostra aleatória de 54 soros de crianças com alergia alimentar seguidas no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia (idades compreendidas entre 6 meses e 8 anos; média de 2.6 anos e desvio padrão de 2.2 anos; com relação sexo masculino / feminino de 1.8), tendo clínica concordante com as determinações de IgE específica positivas para um ou mais dos alimentos testados pelo FP5® - grupo de estudo; 24 crianças estavam sensibilizadas a 1 alergénio, 15 a 2, 9 tinham 3 sensibilizações, 2 tinham 4, 1 criança estava sensibilizada a 5 alergénios e 3 encontravam-se sensibilizadas aos 6 alergénios incluídos no painel.

Foi seleccionado um grupo controlo de 27 amostras de sangue de crianças sem alergia alimentar, seguidas no mesmo centro por patologia

alérgica respiratória (idade média de 4.2 anos, 60% do sexo masculino), nas quais a determinação de IgE específica para todos os alimentos incluídos no painel em estudo foi negativa. Em ambos os grupos foi efectuada determinação da concentração de IgE específica sérica (kU/l) para FP5®, F1 (clara de ovo), F2 (leite), F3 (bacalhau), F4 (trigo), F13 (soja) e F14 (amendoim), pelo método de quimio-luminiscência Immulite®2000. O valor de *cut-off* considerado foi de 0.35 kU/l. Os resultados foram analisados utilizando o SPSS, versão 11.0, tendo sido correlacionados os resultados do painel com as correspondentes IgE específicas isoladas em termos qualitativos (FP5 positivo/negativo), bem como quantitativos (concentrações obtidas em kU/l). Os resultados da amostra não apresentavam uma distribuição normal, pelo que foram correlacionados utilizando o teste de Spearman.

## RESULTADOS

Foram testados um total de 81 soros, correspondentes a 112 quadros de sensibilização clinicamente relevante a alergénios alimentares.

A tabela 1 mostra os valores obtidos no que diz respeito ao FP5® e correspondentes IgE específicas isoladas.

**Tabela 1.** Resultados concordantes/discordantes

	FP5®		Σ
	+	-	
Pelo menos 1 IgE específica do painel positiva	48	6	54
Nenhuma IgE específica do painel positiva	0	27	27
Σ	48	33	81

Foram determinados os seguintes parâmetros do teste: sensibilidade=88.9%; especificidade=100%; valor predictivo positivo=100%; valor predictivo negativo=81.8%; eficiência=92.6%.

A figura 1 mostra a distribuição da amostra pelas positivities de alergénios e respectivas classes de IgE específica.

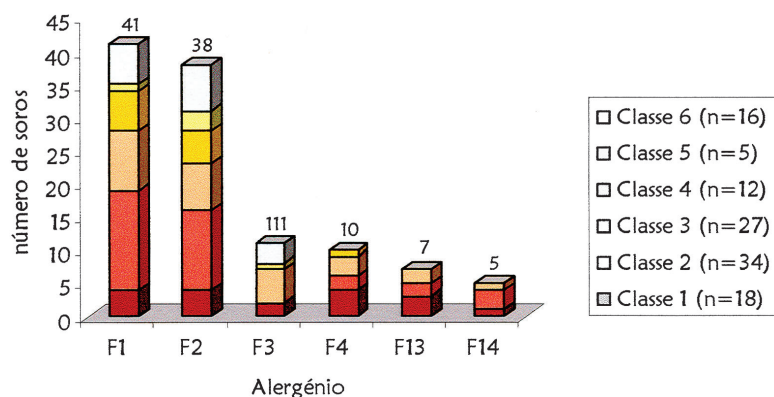
Em relação a cada uma das IgE específicas do painel, verificou-se que em todos os soros com determinações positivas para F3, F4, F13 e F14, o FP5 foi também positivo. No caso dos alergénios F1 e F2, observaram-se 3 resultados discrepantes para cada, sendo considerados falsos-negativos (figura 2); de salientar que, nestes casos, os valores de IgE específica para estes dois alergénios eram bastante baixos: F1 – 0.51, 0.86, 1.06; F2 – 0.54, 0.76, 0.96.

Tratando-se de um protocolo de investigação, determinaram-se as correlações dos resultados quantitativos obtidos com o FP5® e cada um dos alergénios em estudo (figura 3), bem como com o cumulativo de IgE específicas obtido para cada criança, de acordo com a existência de múltiplas sensibilizações (figura 4).

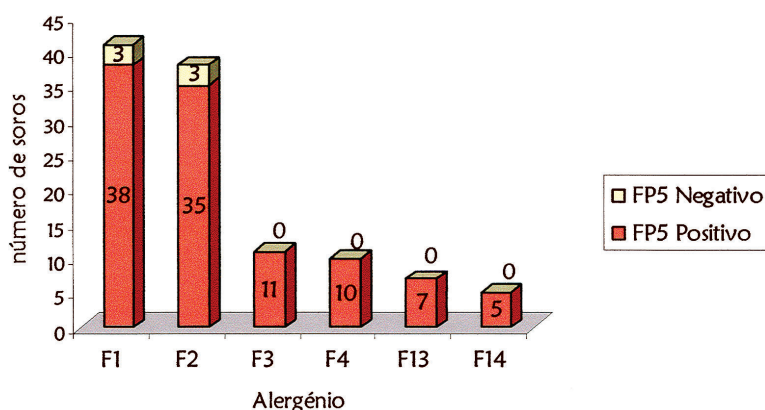
## DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que o teste de rastreio estudado apresenta boa sensibilidade e eficiência, bem como uma excelente especificidade. É ainda de notar a excelente correlação observada entre os resultados do FP5® (quantitativos) e o somatório das correspondentes IgE específicas incluídas no painel.

De salientar ainda que se trata de um teste que envolve significativa rentabilização de recursos económicos quando comparado com a determinação das correspondentes IgE específicas isoladas. Concluímos, portanto, tratar-se de um método cuja utilidade poderá ser considerada na abordagem inicial do doente com suspeita de alergia



**Figura 1** - Distribuição das classes de IgE específica por alérgeno: F1 (clara de ovo), F2 (leite), F3 (bacalhau), F4 (trigo), F13 (soja) e F14 (amendoim).



**Figura 2** - Concordância FP5 / doseamentos isolados de IgE específica.

alimentar, no âmbito dos cuidados de saúde primários ou pediátricos.

Muitas crianças têm alimentos excluídos da sua dieta devido a suspeitas infundadas da existência de sensibilização a alérgenos alimentares, pelo que o diagnóstico correcto da existência de quadros de sensibilização alimentar com relevância clínica se torna mandatória. Tal como em outras patologias, a história clínica constitui a abordagem mais relevante. A demonstração da existência de anticorpos IgE específicos por métodos *in vivo* ou *in vitro* são frequentemente utilizadas no esclarecimento do

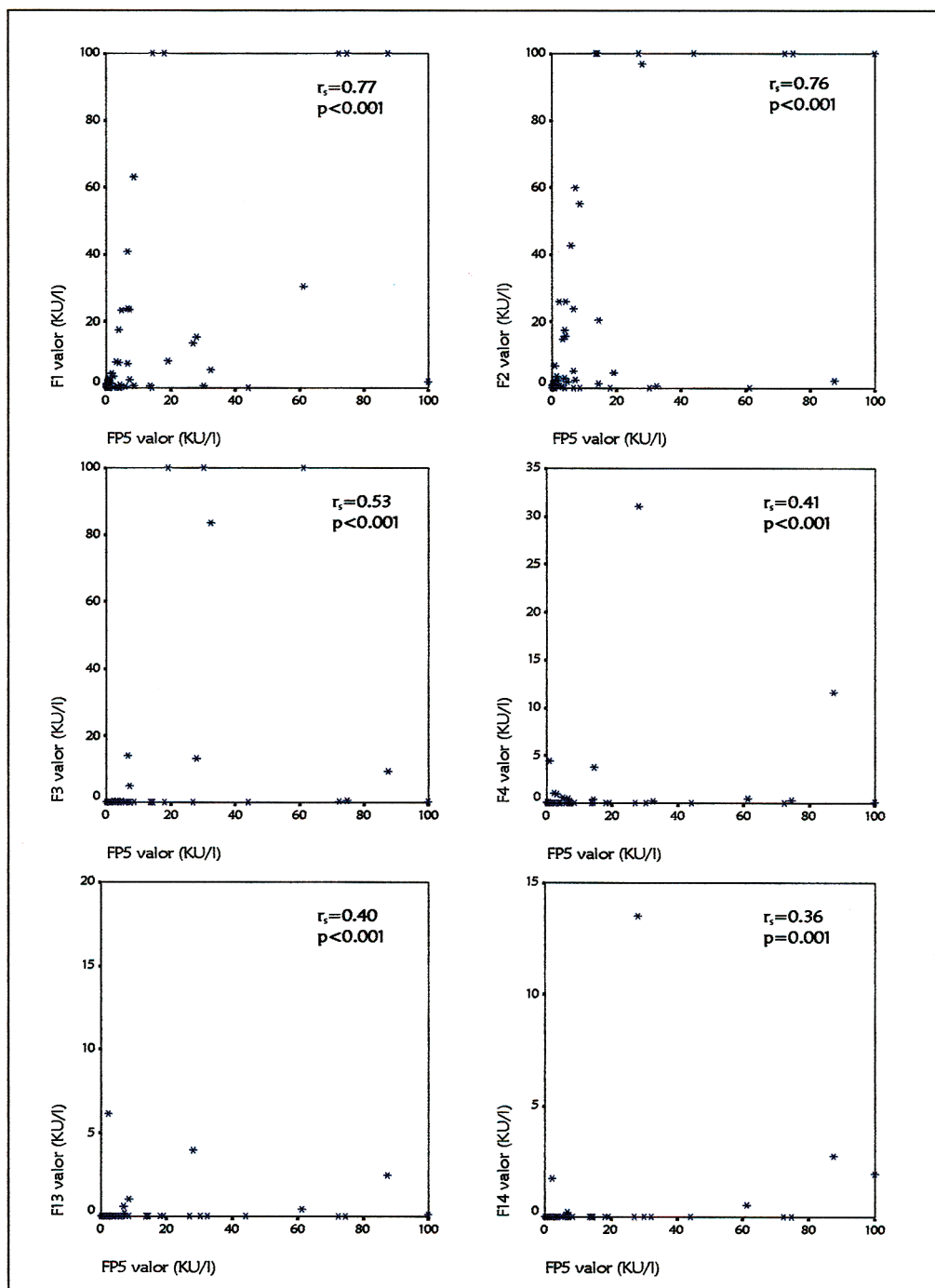
mecanismo etiopatogénico.

Os testes de rastreio multialérgicos ao detectarem as IgE específicas contra um painel de alérgenos alimentares mais comuns tornam-se uma válida ferramenta, de custo muito controlado, acessível ao médico generalista para caracterizar a existência de um eventual quadro de sensibilização alimentar IgE mediada, podendo ser indicados numa primeira abordagem da alergia alimentar em idade pediátrica.

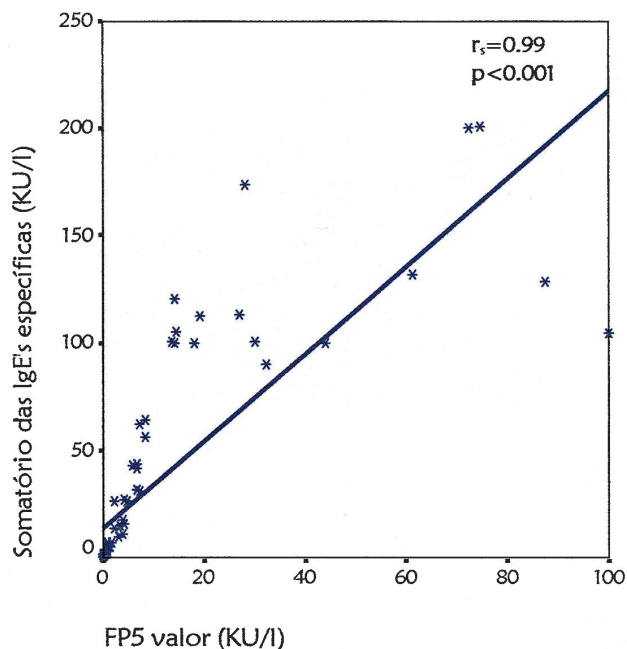
No nosso estudo, a excelente concordância entre o FP5® e os doseamentos isolados de IgE específica, mesmo em termos dos doseamentos quantitativos, realça a performance do método e também da qualidade dos extractos utilizados. Os painéis de alérgenos múltiplos, constituem uma abordagem mais racional para o despiste de atopia por parte do médico (clínico geral, pediatra...) que na primeira linha pretende caracterizar o quadro clínico, sendo de realçar que nestes testes laboratoriais valoriza-se apenas o qualitativo (positivo *versus* negativo).

Estudos mais avançados, avaliando os níveis séricos de anticorpos específicos deverão ser orientados por especialistas, permitindo limitar custos e aumentar a eficiência em termos de diagnóstico ou prognóstico. É certamente experiência de todos os profissionais de saúde, a elevada percentagem de resultados negativos que encontram para múltiplos alérgenos, levando certamente à suspeita que a associação entre a clínica e o agente responsabilizado será pelo menos questionável.





**Figura 3** - Correlações dos resultados quantitativos do FP5 e cada um dos alergénios em estudo.



**Figura 4** - Correlação entre os resultados quantitativos do FP5 e o somatório de IgE específicas de cada criança.

## REFERÊNCIAS

1. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl.14):48-82.
2. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
3. Morais de Almeida M, Pires G, Prates S, et al. Testes cutâneos por *prick* - Normalização e aplicações. *Rev Port Imunoalergol* 1997;4:201-28.
4. Morais de Almeida M, Prates S, Pargana E, et al. Alergia alimentar em crianças numa Consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1999;7:167-71.
5. Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
6. Lopes I, Fernandes JG, Loureiro V, et al. Diagnóstico de asma na criança e os exames complementares. In: *A criança asmática no mundo da alergia*. Rosado Pinto J, Morais de Almeida M, eds. Euromédice, 2003:119-28.
7. Lopes da Mata P, Godinho N, Gaspar A, et al. Rastreio de atopia numa Consulta de Otorrinolaringologia Pediátrica. Utilidade do CAP-Phadiatop®. *Rev Port ORL* 2000;38:159-67.
8. Altrinetti V, Salmaso C, Montagna P, et al. Sensitization to food or inhalant allergens in pediatric patients. Clinical usefulness of first-level panel tests for specific IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:286-9.
9. Yazicioglu M, Baspinar I, Ones U, et al. Egg and milk allergy in asthmatic children: assessment by immulite allergy food panel, skin prick tests and double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergol Immunopathol* 1999;27:287-93.